CTO

Editorial

Alergología



14.ª Ed. Manual CTO de Medicina y Cirugía

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración.

Esta recomendación resulta fundamental para la prescripción de fármacos nuevos o de uso poco frecuente. También deben consultar al laboratorio para conocer los valores normales.

Las normas ortográficas seguidas en esta obra son las establecidas por la Real Academia Española en la *Ortografía de la lengua española*, publicada en 2010.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

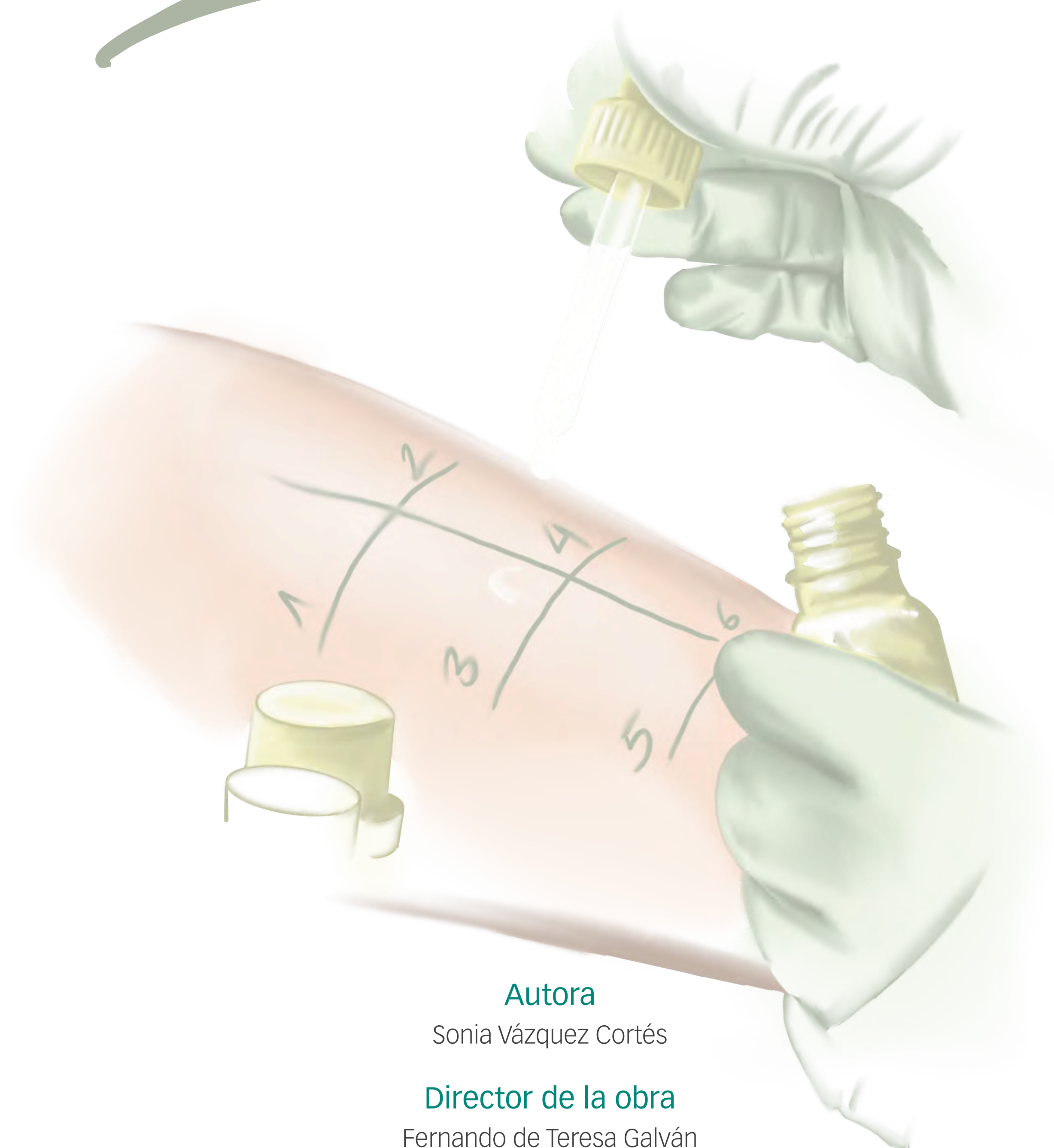
© CTO EDITORIAL, S. L. 2024

c/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Teléf.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: soporte.multimedia@grupocto.com
Página web: www.grupocto.com

ISBN obra completa: 978-84-19784-60-5
ISBN de Alergología: 978-84-19784-61-2

CTO Editorial

Alergología



Autora
Sonia Vázquez Cortés

Director de la obra
Fernando de Teresa Galván



Índice

01. Alergia a alimentos **1**

1.1. Alergias alimentarias mediadas por IgE 2
1.2. Alergias alimentarias no mediadas por IgE 4

02. Alergia a medicamentos **5**

2.1. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos 6
2.2. Clínica 6
2.3. Tratamiento 7
2.4. Reacciones cutáneas graves inducidas por fármacos 8
2.5. Alergia a fármacos específicos 9

03. Angioedema **12**

3.1. Angioedema hereditario 13
3.2. Angioedema adquirido 14

04. Anafilaxia **15**

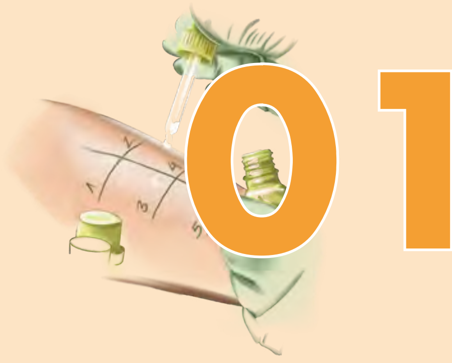
05. Mastocitosis **17**

5.1. Síndromes de activación mastocitaria clonal 18
5.2. Síndromes de activación mastocitaria no clonal 18

06. Inmunoterapia específica **19**

6.1. Inmunoterapia específica con aeroalérgenos 20
6.2. Inmunoterapia con alimentos o desensibilización 21
6.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros 21

Bibliografía **22**



01 Alergia a alimentos

Orientación MIR

Tema importante dentro de las alergias. Se debe tener claro qué familias de alérgenos están implicadas en cada paciente para poder estratificar el riesgo **(Tabla 1.1)**. Cualquier alimento puede producir síntomas muy diferentes en distintos pacientes dependiendo del perfil de sensibilización.

Preguntas MIR

- MIR 21-22, 39
- MIR 18-19, 176-PD

Conceptos clave

- La gravedad de las reacciones alérgicas varía dependiendo de los alérgenos implicados. Las reacciones más graves en la alergia a alimentos vegetales las producen las proteínas de almacenamiento, junto con las oleosinas y las proteínas de transferencia de lípidos (LTP). Las proteínas de defensa del grupo 10 (PR-10) y las profilinas no suelen producir clínica sistémica.
- En la alergia a alimentos animales son factores de mal pronóstico el estar altamente sensibilizado a la caseína en la leche y al ovomucoide en el caso del huevo.



Es fundamental conocer qué familias de alérgenos están implicadas en la alergia a alimentos y sus síntomas (Tabla 1.1).

IGE MEDIADAS	Urticaria/ angioedema Rinoconjuntivitis/asma bronquial Síndrome de alergia oral Anafilaxia Anafilaxia mediada por ejercicio y alimentos Síntomas gastrointestinales inmediatos
IGE PARCIALMENTE MEDIADAS/CELULAR	Dermatitis atópica Trastornos eosinofílicos gastrointestinales Esofagitis y gastritis eosinofílicas
NO IGE MEDIADAS/ MECANISMO CELULAR	Enterocolitis producidas por proteínas: FPIES Enteropatía alérgica Proctocolitis alérgica

Tabla 1.1. Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos.

1.1. Alergias alimentarias mediadas por IgE

La prevalencia de la alergia a alimentos mediada por IgE es del 1-10% de la población general, y es más frecuente en niños que en adultos.

La primera línea de diagnóstico en la alergia a los alimentos es la historia clínica adecuada y la demostración de **anticuerpos de inmunoglobulinas E** (IgE) frente a los alimentos implicados, mediante prueba cutánea o determinación de IgE específica.

Las técnicas de diagnóstico fundamentadas en la identificación de los alérgenos moleculares de los alimentos o diagnóstico por componentes, bien sea de forma individual (ImmunoCAP *Allergen Components*) o múltiple (plataformas *microarrays* ImmunoCAP ISAC), han permitido la identificación de fenotipos clínicos en cuanto a la gravedad de la respuesta clínica y la detección de las moléculas alergénicas responsables de la reactividad cruzada entre los alimentos.

La **reactividad cruzada** consiste en el reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo IgE.

Esta puede ocurrir entre alérgenos de familias relacionadas filogenéticamente (diferentes familias de pólenes, ácaros etc.) o bien entre especies taxonómicamente lejanas por reconocimiento de proteínas altamente conservadas con similar función (por ejemplo, tropomiosinas de ácaros y gambas).

Las manifestaciones clínicas se pueden presentar como síntomas cutáneos (fundamentalmente urticaria o angioedema), síndrome de alergia oral o SAO (prurito orofaríngeo inmediato a la ingestión de un alimento), síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, etc.), respiratorios (rinitis, broncoespasmo, etc.) o anafilaxia.

El *Gold standard* del diagnóstico de la alergia a alimentos es la provocación oral.

El tratamiento de la alergia, para la mayoría de los alimentos, es la evitación y llevar medicación de rescate, incluida adrenalina.

Las propiedades de los alérgenos influyen en el tipo y vía de sensibilización y en la clínica que presentan los pacientes alérgicos.

Los alérgenos alimentarios se dividen en:

- **Tipo 1 o completos:** proteínas alimentarias estables a la digestión que producen una sensibilización primaria a través del sistema gastrointestinal, aunque pueden sensibilizar también de forma cutánea.
  La presentación clínica más frecuente en este tipo de alergia es el síndrome de alergia a la LTP.
- **Tipo 2 o incompletos:** proteínas lábiles que producen una sensibilización secundaria vía respiratoria, por reactividad cruzada como consecuencia de una sensibilización genuina con alérgenos contenidos en el polen.
  El cuadro clínico más frecuente por este tipo de alergia es el síndrome polen-frutas.

Los **cofactores** son circunstancias acompañantes que sumados a la exposición alergénica aumentan el riesgo de que ocurra una reacción alérgica o aumentan su gravedad (ejercicio, alcohol, toma de antiinflamatorios no esteroideos, factores hormonales, infecciones, estrés, cansancio, asma bronquial mal controlado, etc.), al incrementar la biodisponibilidad del alimento y disminuir el umbral de activación de mastocitos y basófilos.

Esto conlleva que pueden disminuir el umbral de tolerancia de los alimentos, o bien inducir reacciones en pacientes que toleran el alimento sin la implicación de los cofactores.

Alergia a alimentos vegetales

Los alérgenos alimentarios vegetales se clasifican en familias de proteínas según su estructura y función biológica (Tabla 1.2):

- **Proteínas estructurales, catalíticas o reguladoras:** pertenecen a esta familia las profilinas (proteínas termolábiles con alto grado de reactividad cruzada entre sí, responsable de reactividad cruzada entre alimentos vegetales, que inducen habitualmente síntomas leves, fundamentalmente SAO); y las oleosinas (proteínas resistentes a la digestión y termorresistentes, que suelen inducir síntomas graves).
- **Proteínas de reserva:** prolaminas (albúminas 2S y prolaminas) y cupinas (globulinas 7S o vicilinas y globulinas 11S o leguminas).
  Están presentes en frutos secos, legumbres y semillas.
  Son resistentes al calor y a la proteólisis e inducen clínica sistémica grave.
- **Proteínas de defensa (PR):**
  - **LTP (PR-14):** proteínas muy estables, resistentes al calor, pH ácido y proteolisis. Responsable de reactividad cruzada entre alimentos vegetales –típico de frutas rosáceas, fundamentalmente melocotón. Inducen síntomas desde leves a graves.
  - **Homólogos de Bet v1 (PR-10):** responsables de la reactividad cruzada entre alimentos vegetales. Suele producir clínica leve.
  - **Quitinasas (PR-3):** responsables del síndrome látex-frutas (reactividad cruzada de látex con frutas como plátano, castaña, aguacate, kiwi o frutas tropicales).
  - **Taumatinas (PR-5):** producen reactividad cruzada entre frutas.

En España, los alimentos vegetales más implicados son las frutas y los frutos secos, tanto en niños como en adultos.



PANALÉRGENOS	REACTIVIDAD CRUZADA
Reactividad entre alérgenos ambientales y alergia a alimentos	
Profilinas	Entre alimentos vegetales Ejemplos: Phl p 12 (gramíneas), Pru p 4 (melocotón), Mal d 4 (manzana), Ara h 5 (cacahuete)
LTP	Entre alimentos vegetales Ejemplos: Pru p 3 (melocotón), Tri a 14 (trigo)
PR-10 (homólogas del Bet v 1)	Entre alimentos vegetales. Responsables entre otros del síndrome abedul-alimentos vegetales (fundamentalmente familia *Rosaceae* y *Apiaceae*) o del síndrome apio-artemisa-especias Ejemplos: Bet v 1 (abedul) , Pru p 1 (melocotón), Mal d 1 (manzana), Ara h 8 (cacahuete)
Tropomiosinas	Entre ácaros, mariscos, cucaracha y *Anisakis* Ejemplos: Der p 10 (ácaros), Pen a 1 (gamba)
Albúminas séricas	Entre carnes, leches animales, plumas o epitelios (síndrome ave-huevo, gato-cerdo,…) Ejemplos: Fel d 2, Can f 3, Equ c 3, Bos d 6, Gal d 5
Reactividad entre alérgenos animales y vegetales	
Tropomiosinas	Entre mariscos (crustáceos, moluscos, cefalópodos), cucaracha y *Anisakis*
Seroalbúminas de mamíferos	Entre diferentes carnes
Alfa-gal	Entre carnes rojas
Parvalbúminas	Entre diferentes especies de pescado, carne de rana y carne de aves
Quitinasas (proteínas de defensa PR-3)	Síndrome látex-frutas (plátano, castaña, aguacate, kiwi, frutas tropicales)
Taumatinas (proteínas de defensa PR-5)	Entre frutas
CCD (determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada)	Entre determinantes de carbohidratados
Albúminas 2S	Proteínas de reserva presentes en frutos secos, legumbres, semillas
Cupinas (globulinas 7S o vicilinas y globulinas 11S o leguminas)	Proteínas de almacenamiento presentes en frutos secos, legumbres, semillas

Tabla 1.2. Panalérgenos más importantes en alergia a alimentos.

Alergia a alimentos animales

El huevo y la leche son los principales alimentos responsables de la alergia alimentaria en la infancia. Ambas suelen evolucionar a la curación.

- **Huevo:** el ovomucoide es el alérgeno dominante en la clara de huevo y su estabilidad y resistencia frente al calor y la hidrólisis hace que los pacientes con niveles elevados asocien mayor persistencia de alergia, con presencia de reacciones tanto al huevo cocido como crudo y con mayor gravedad de las mismas. La determinación de IgE específica para clara de huevo se recomienda para el diagnóstico inicial de alergia a huevo ya que contiene los dos alérgenos mayores ovomucoide y ovoalbúmina.
- **Leche:** las sustancias proteicas de la leche se clasifican en caseína (80% en la leche de vaca), y las proteínas del suero (20% en la leche de vaca), fundamentalmente beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina. Las proteínas presentes en el lactosuero son menos resistentes al calor y digestión que las caseínas. La caseína es la proteína que mejor diferencia entre pacientes con alergia a la leche transitoria o persistente. La sensibilización a los epítopos de caseína as1-caseína, as2-caseína y dos epítopos de k-caseína se asocian con alergia persistente a leche de vaca. La primera opción de tratamiento es con fórmulas extensamente hidrolizadas de caseína y/o seroproteínas. El lactante puede continuar con lactancia materna, sin ser necesario por parte de la madre dieta de evitación de leche y derivados ◗ MIR 18-19, 176-PD.
- **Pescado:** el pescado puede producir reacciones adversas alérgicas y no alérgicas, causadas por mecanismos tóxicos. Dentro de la alergia a pescado, los alérgenos mayoritarios son las parvalbúminas, que son unas proteínas termoestables reconocidas por más del 95% de los pacientes alérgicos a pescado, con un alto grado de reactividad cruzada entre especies distintas. Las parvalbúminas pueden también justificar reacciones específicas de especie, fundamentalmente descritas en salmónidos, al presentar estos pescados un patrón de reconocimiento de epítopos específicos de especie en algunos pacientes. Dentro de las reacciones tóxicas por pescado es característica la escombroidosis, producida por la liberación de histamina por pescado en mal estado, fundamentalmente con la familia de los escómbridos (atún o bonito). En las reacciones inducidas por ingesta de pescado se debe descartar también que hayan sido producidas por el parásito del pescado *Anisakis simplex,* nemátodo que puede producir sintomatología por la propia infección por parásito o por inducir reacciones alérgicas mediadas por IgE. La congelación del pescado a temperatura ≤ a -20 ºC durante varios días es el método más efectivo de prevención, al inactivar tanto la larva como el gusano adulto.
- **Marisco:** el alérgeno principal es la tropomiosina, que es una proteína termoestable altamente conservada filogenéticamente ◗ MIR 21-22, 39. Tiene una alta homología entre los crustáceos, moluscos y cefalópodos, lo que explica la reactividad cruzada entre ellos, así como con los ácaros del polvo, la cucaracha y *Anisakis*.
- **Carnes:** la alergia alimentaria a carne es excepcional. En nuestro medio la carne más frecuentemente implicada en las reacciones alérgicas es la de ternera. Uno de los alérgenos más importantes en las carnes son las albúminas séricas, presentes también en carnes de animales, leche, huevos, epitelios de animales y en plumas de aves.
  Otro alérgeno importante en el desarrollo de alergia a carne, sobre todo de reacciones sistémicas tardías en pacientes adultos, es la galactosa-alfa-1,3-galactosa (α-gal), que sensibiliza a los pacientes a través de la picadura de garrapatas. Esta picadura produciría una reacción al entrar en contacto con otros alérgenos que comparten este determinante antigénico, como son la carne de mamíferos, el anticuerpo monoclonal cetuximab y algunas gelatinas.



En la Tabla 1.2 se pueden ver los panalérgenos (proteínas alergénicas con una misma función biológica que están presentes en multitud de seres biológicos) más importantes en la reactividad cruzada de los alimentos.

Recuerda

- Las reacciones más severas las producen en la alergia a alimentos vegetales las proteínas de almacenamiento, junto con las oleosinas y LTP. Las PR-10 y las profilinas suelen producir SAO.
- En alergia a alimentos animales son factores de mal pronóstico el presentar niveles elevados de IgE específica para caseína en la leche y para ovomucoide en el huevo.

1.2. Alergias alimentarias no mediadas por IgE

En este tipo de alergia, el periodo de latencia desde la ingesta del alimento hasta la aparición de los síntomas es mayor que en la alergia mediada por IgE. La mayor parte se presentan en los primeros años de vida, coincidiendo con la introducción del alimento en la dieta y suelen tener un curso benigno.

En este apartado se incluyen:

- **Enteropatía por proteínas:** diarrea crónica, vómitos, dolor abdominal, edema, signos de malnutrición, retraso ganancia ponderoestatural. El diagnóstico diferencial se hará con intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca, giardiasis y enteropatía de otro origen.
- **Proctocolitis alérgica:** aparece generalmente en la 2-8 semanas de vida. Cursa con rectorragia o hematoquecia en neonato sano. Evoluciona a la tolerancia. Las causas más frecuentes son la leche, soja y huevo. En torno al 60% de los casos se presentan en niños con lactancia materna, estando la retirada del alimento de la dieta de la madre durante la lactancia indicada en estos casos, a diferencia del resto de alergias alimentarias.
- **Enterocolitis alérgica por proteínas (FPIES por sus siglas en inglés):** las causas más frecuentes son la soja, cereales y pescados. El único test diagnóstico útil para FPIES, más allá del valor de la historia clínica, es la prueba de provocación al alimento. Los cuadros de FPIES en niños se resuelven con el tiempo en la mayoría de los casos. Los criterios diagnósticos de esta entidad se muestran en la Tabla 1.3.
  El incremento de TNF-alfa y el interferón-gamma junto con la disminución del receptor TGF-beta-1 producen un aumento de la permeabilidad intestinal, malabsorción y alteración en la motilidad. La IL-10 podría tener un papel en la adquisición de inmunotolerancia. En caso de vómitos repetitivos el tratamiento recomendado es el ondansetron i.v. o sublingual (0,2 mg/kg, máx. 8 mg). En la FPIES aguda suele evidenciarse elevación de neutrófilos, por lo que el aumento del número absoluto de neutrófilos de al menos 1.500 neutrófilos sobre el recuento basal es un criterio de alta sospecha de este cuadro. La FPIES crónica aparece fundamentalmente en lactantes menores de 4 meses alimentados con fórmula adaptada de proteínas de leche de vaca o de soja, produciendo vómitos intermitentes, diarrea acuosa y fallo de medro. Los síntomas no tienen una clara relación causal con el alimento.
- **Síndrome de Heiner:** hemorragia alveolar difusa inducida por proteínas de leche de vaca. Es una enfermedad poco frecuente.

Recuerda

- En las alergias alimentarias no mediadas por IgE la latencia es mayor que en las IgE mediadas (habitualmente más de 2 horas tras la ingesta de alimentos.

CRITERIO MAYOR	CRITERIOS MENORES
Vómito(s) 1-4 horas tras la ingesta del alimento sospechado, en ausencia de síntomas cutáneos o respiratorios propios de una reacción alérgica mediada por IgE	Un segundo (o más) episodios de vómitos repetitivos tras la ingesta del alimento sospechado
	Episodio de vómitos repetitivos tras la ingesta de un alimento diferente
	Letargia extrema en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES
	Palidez marcada en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES
	Diarrea en las 24 horas siguientes (generalmente 5-10 horas) tras la ingesta del alimento
	Hipotensión
	Hipotermia
	Necesidad de asistencia a Urgencias en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES
	Necesidad de fluidoterapia intravenosa en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES

Tabla 1.3. Criterios diagnósticos de FPIES aguda (debe cumplirse el criterio mayor y al menos 2 criterios menores).

02 Alergia a medicamentos

Orientación MIR

Es el tema que más se suele preguntar dentro de la alergología. Fundamentalmente hay que tener claras las características de las reacciones graves por fármacos, en concreto el síndrome de DRESS, el de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

Preguntas MIR

- MIR 19-20, 6-DM; MIR 19-20, 49-DM
- MIR 16-17, 67-DM

Conceptos clave

- Las penicilinas tienen poca reactividad cruzada con las cefalosporinas.
- Los pacientes con intolerancia cruzada a los AINE no toleran AINE convencionales, pero suelen tolerar inhibidores de la COX-2.
- Ante un paciente con exantema cutáneo, fiebre, eosinofilia y afectación hepática sospechar síndrome de DRESS.
- Ante un paciente con reacción ampollosa y afectación mucosa, con signo de Nikolsky positivo, sospechar síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).
- Para las alergias IgE mediadas el tratamiento de desensibilización es una alternativa cuando no existe otra opción terapéutica para el paciente.



Se define como reacción alérgica a fármacos a las reacciones adversas a fármacos producidas por principios activos y excipientes que se presentan clínicamente con signos y síntomas que difieren de los efectos farmacológicos del fármaco. Un 10-15% de las reacciones adversas son a fármacos.

Los fármacos más frecuentemente implicados son los AINE y betalactámicos.

2.1. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos

En la (**Figura 2.1**) se clasifican las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y en la (**Figura 2.2**) se clasifican las RAM según su latencia. En este sentido, las reacciones alérgicas por fármacos se clasifican en:

- **Inmediatas:** aparecen en menos de una hora tras la toma del fármaco. Se incluyen las reacciones tipo I de Gell y Coombs o mediadas por IgE y las reacciones Th2 (mediadas por IL-4, IL5, IL10 e IL13). Las manifestaciones más características som la urticaria, el angioedema y la anafilaxia.
  Los factores de riesgo son la administración de dosis bajas y repetidas del fármaco, interrumpidas e intermitentes y la administración por vía parenteral.
- **No inmediatas o retardadas:** aparecen al menos una hora después de la toma del fármaco. Se incluyen aquí las reacciones tipo II, III y IV de Gell y Coombs.

Factores de riesgo para las tipo II y III son las dosis altas y tratamientos prolongados, y para la tipo IV, la vía tópica cutánea.

2.2. Clínica

Manifestaciones cutáneas

La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia en las reacciones por fármacos. Las erupciones exantemáticas o exantemas maculopapulares son las más frecuentes, seguidas por la urticaria, el angioedema y la dermatitis de contacto alérgica. Son menos frecuentes el exantema fijo medicamentoso, la eritrodermia, reacciones de fotosensibilidad o el eritema multiforme.

El **exantema fijo medicamentoso** es una toxicodermia con afectación cutáneo-mucosa de base inmunológica.

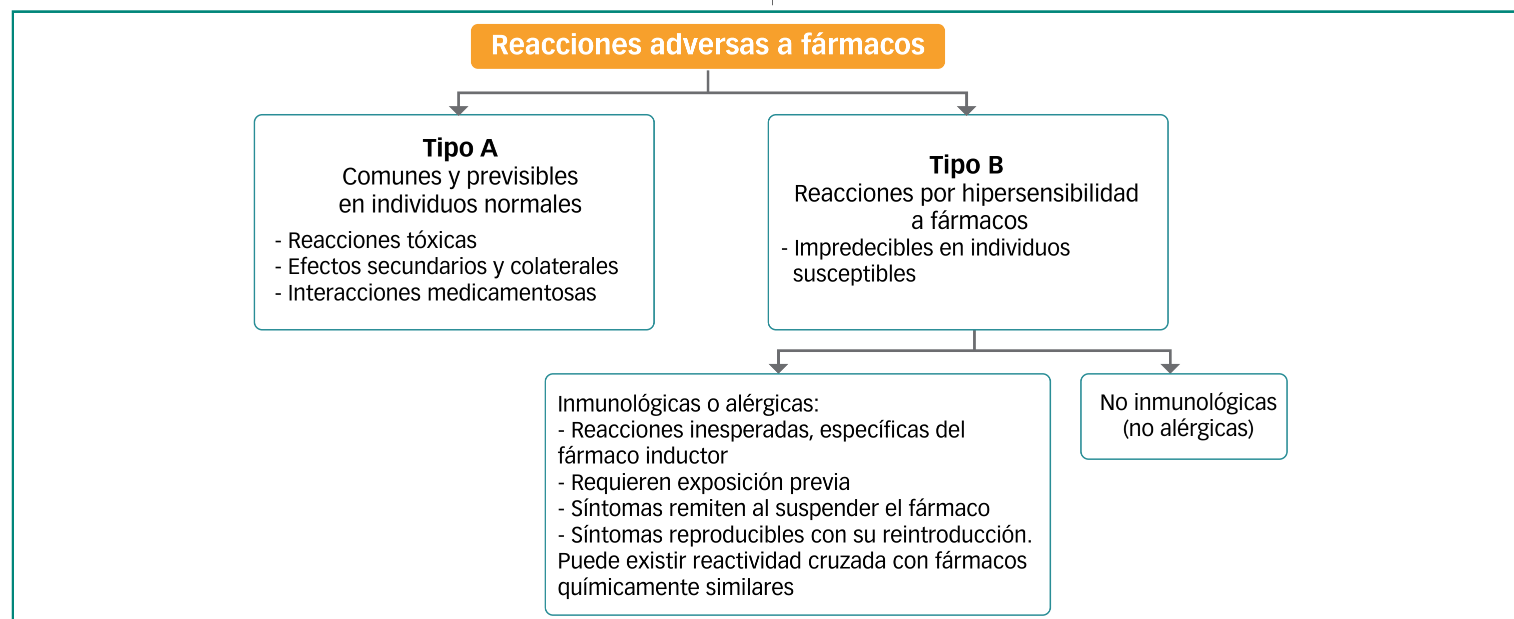


Figura 2.1. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos.

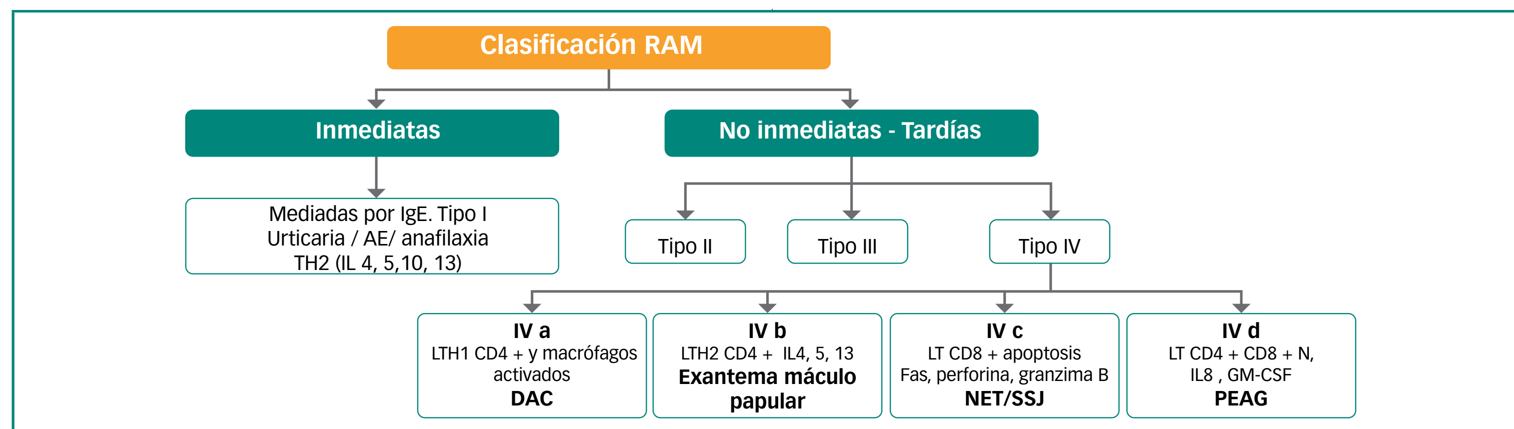


Figura 2.2. Clasificación RAM según latencia.



Se manifiesta por lesiones eritematosas, inflamatorias, muchas veces ampollosas que suelen dejar pigmentación residual y cuya característica fundamental es la reproducción en la misma localización cada vez que se recibe el medicamento.

El **eritema multiforme** es un cuadro cutáneo leve y autolimitado caracterizado por la aparición brusca de lesiones cutáneas atípicas de variadas morfologías (maculares, papulosas, edematosas, vesiculosas) y las típicas lesiones cutáneas en diana, que son pequeñas pápulas centrales eritematosas que pueden hacerse vesiculosas, con un anillo intermedio edematoso y un anillo exterior eritematoso, simétricas, localizadas en el dorso de manos y pies, y en la superficie extensora de las extremidades.

Su etiología es casi siempre infecciosa, fundamentalmente por contaminación por el virus del herpes simple. La localización palmoplantar es frecuente y en el tronco es rara, respetando la cara y cuero cabelludo. Son mínimamente dolorosas o pruriginosas.

Las lesiones en diana son patognomónicas, pero no siempre están presentes. La afectación de las mucosas, si está presente, es mínima, limitándose casi siempre a la cavidad oral. La erupción desaparece en 2-4 semanas, sin atrofia ni descamación, dejando cierta hiperpigmentación postinflamatoria residual.

Es una entidad separada del Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica, consideradas dos entidades diferentes y clínicamente distinguibles **MIR 16-17, 67-DM**.

Manifestaciones hematológicas

La manifestación hematológica más frecuente es la eosinofilia, que puede aparecer con o sin otras manifestaciones de hipersensibilidad.

Otras manifestaciones menos frecuentes son:

- **Trombocitopenia:** características de los tratamientos con quinina. La trombocitopenia inmune inducida por heparina ocurre en el 2-5% de los pacientes tratados y puede cursar con trombosis venosa o arterial en un subgrupo de pacientes que puede producir manifestaciones tromboembólicas a nivel cutáneo distal, renal, cerebral o pulmonar, e incluso puede provocar un desenlace fatal si no existe un reconocimiento precoz.
  Estos pacientes desarrollan anticuerpos específicos para el complejo heparina/factor 4 plaquetario (FP4).
- **Neutropenia:** la neutropenia y la agranulocitosis pueden ser dosis dependientes y predecibles, como tras la administración de los citostáticos, pero también pueden ser idiosincráticas, por un mecanismo inmune inducido por un fármaco, como en el caso del metamizol.
- **Anemia hemolítica inmune inducida por fármacos:** tradicionalmente, desarrolla una tras la exposición a un fármaco sensibilizante durante al menos una semana o, intermitentemente, durante un período más prolongado de tiempo.

Manifestaciones hepáticas

El daño hepatocelular es la forma más común de daño hepático producido por fármacos.

Manifestaciones respiratorias

La más frecuente es la aparición de broncoespasmo. Puede aparecer también enfermedad intersticial pulmonar inducida por fármacos, infiltrados pulmonares eosinofílicos, neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar o edema pulmonar.

Manifestaciones renales

La afectación renal organoespecífica inducida por un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad a fármacos es la nefritis intersticial aguda.

Manifestaciones cardiológicas

El síndrome de Kounis cursa con una coincidencia en el tiempo de un evento coronario agudo, caracterizado por la presencia de isquemia miocárdica y una reacción anafiláctica.

Manifestaciones neurológicas

Son poco frecuentes.

Manifestaciones clínicas menos frecuentes

Fiebre de origen medicamentoso, enfermedad del suero, vasculitis por hipersensibilidad o lupus eritematoso sistémico (LES) inducido por fármacos (en individuos sin historia previa de enfermedad reumatológica que reciben tratamiento con un fármaco de forma crónica) o neumonitis por hipersensibilidad a fármacos (característico de amiodarona, sales de oro o quimioterápicos).

2.3. Tratamiento

El tratamiento de la alergia a medicamentos se basa en tres pilares:

- **Selección de fármacos alternativos** sin reactividad cruzada.
- **Administración de premedicación** para evitar o disminuir una posible reacción.
- **Desensibilización:** procedimiento que altera la respuesta inmune de un paciente alérgico a un medicamento, produciendo una tolerancia temporal que permite que el enfermo pueda recibir de forma segura el fármaco al que es alérgico.
  Consiste en la administración del fármaco en dosis progresivamente crecientes, empezando con dosis mínimas del mismo, hasta alcanzar la dosis terapéutica en un período de tiempo corto.
  Contraindicado en reacciones cutáneas graves tipo IV y en reacciones tipo II y III.



2.4. Reacciones cutáneas graves inducidas por fármacos

Síndrome de hipersensibilidad o síndrome de DRESS

El síndrome de DRESS *(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)* supone una reacción de hipersensibilidad producida por un fármaco con potencial riesgo vital.

Es más frecuente en adultos sin predilección por sexo. Mortalidad: 2-10%, relacionada fundamentalmente por la afectación hepática y la renal.

Se produce una reacción de hipersensibilidad tipo IV frente a un fármaco, con gran producción de IL4, IL5 e IL13. Las células efectoras son los eosinófilos y linfocitos.

La reactivación del virus del herpes VHH-6 junto con la hipersensibilidad al fármaco es específico del DRESS y cursan con enfermedad más grave y peor pronóstico.

Para el diagnóstico son útiles el test de trasformación linfocítica (TTL) y las pruebas epicutáneas. Para identificar el fármaco responsable es útil utilizar la escala de valoración diagnóstica propuesta por RegiSCAR (Registro Europeo de Reacciones Cutáneas Graves a Medicamentos), en la que una puntuación total > 2 excluye el diagnóstico y una puntuación ≤ 6 indica un diagnóstico definitivo **(Tabla 2.1)**.

Aparece con una latencia de 2-6 semanas tras la toma del fármaco, lo que dificulta el diagnóstico.

La afectación cutánea es característica, con aparición de un exantema morbiliforme o máculas eritematosas parcheadas levemente pruriginosas, asociando edema periorbitario en el 50% de los casos. La afectación de mucosas es leve y solo afecta al 50% de los pacientes. Asocia adenopatías en un 30-60% de los casos. La fiebre aparece en más del 90% de los casos.

La eosinofilia es característica, hasta en el 50-90% de los casos. La afectación hepática es frecuente (60-80%), con hepatoesplenomegalia y daño colestásico (más frecuente) o hepatocelular. Existe afectación renal en el 10-30%, pulmonar en el 5-25%, siendo las afectaciones gastrointestinal, muscular y miocárdica poco frecuentes.

Es característico el DRESS inducido por anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina fundamentalmente), que afecta a 1-5/10.000 pacientes expuestos. Susceptibilidad genética (HLA-A*31:01-DRESS por carbamazepina). Más frecuente en población negra.

El tratamiento consiste en la identificación y rápida supresión del fármaco responsable. En pacientes sin afectación orgánica grave, el tratamiento de elección es sintomático con corticoides tópicos o sistémicos y en pacientes con afectación orgánica grave, corticoides sistémicos a dosis de 0,5-2 mg/kg/día.

	PRESENTE	AUSENTE
Fiebre > 38,5 °C	0	-1
Adenopatías (> 1 cm)	1	0
Eosinofilia ≥ 700 o ≥ 10% / ≥ 1,500 o ≥ 20% (leucopenia)	1 o 2	0
Linfocitos atípicos	1	0
***Rash* ≥ 50% superficie corporal**	1	0
***Rash* sugerente (≥ 2 de edema facial, púrpura o descamación)**	1	0
Biopsia de piel sugerente diagnóstico alternativo	-1	0
Compromiso de órganos internos: un órgano/ 2 o más	1 o 2	0
Duración de la enfermedad > 15 días	0	-1
Estudio de causa alternativa: (≥ 3 realizados y negativos). Hemocultivos, ANA, serología virus hepatitis, micoplasma, clamidia	1	0
Puntuación total: < 2 excluye, 2-3 posible, 4-5 probable, ≥ 6 definitivo.		

Tabla 2.1. Escala de valoración diagnóstica de RegiSCAR del DRESS inducido por fármacos.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones mucocutáneas agudas, graves y episódicas, que difieren en la extensión de la afectación corporal (< 10%: SSJ, 10-30%: SSJ-NET superpuesto, > 30% NET). Tienen una expansión rápidamente progresiva.

Es poco frecuente y afecta más a mujeres. Asocia un 20% de mortalidad, fundamentalmente por afectación renal. En el 75% de los casos es secundario a fármacos, aunque también puede ser inducido por procesos infecciosos.

La afectación cutánea (40-90%) característica consiste en lesiones maculares irregulares con ampollas que se hacen flácidas, con signo de Nikolsky positivo, junto a la afectación de mucosas (fundamentalmente oral) y afectación multisistémica, asociándose a fiebre y conjuntivitis. Si la afectación es muy extensa puede asociar pérdida de fluidos o sobreinfección bacteriana.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Las pruebas *in vivo* e *in vitro* tienen baja sensibilidad y especificidad.

El tratamiento consiste en retirar el fármaco responsable y tratar en unidades de grandes quemados. El empleo de corticoides es controvertido, aunque sí existe consenso en utilizarlos en las primeras 72 horas si la afectación es del < 25% de la superficie corporal para intentar prevenir una mayor extensión de afectación. El uso de gammaglobulina humana es también controvertido **MIR 19-20, 6-DM; MIR 19-20, 49-DM**.

Recuerda

- SSJ y NET difieren en la extensión de la afectación corporal. Son características clínicas frecuentes en el síndrome de DRESS la afectación cutánea, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas (fundamentalmente eosinofilia) y la afectación multiorgánica (fundamentalmente hepática).



Pustulosis exantemática aguda generalizada

Enfermedad rara con baja mortalidad (< 5%), causada en más del 90% por fármacos (aminopenicilinas, macrólidos, sulfamidas, hidroxicloroquina), aunque también puede aparecer tras procesos infecciosos.

La clínica aparece tras un período de latencia corto, con rápida aparición de un eritema con múltiples pústulas pequeñas, estériles y no foliculares, con picor, quemazón y dolor. La afectación de mucosas es rara, así como la afectación grave multiorgánica.

Suele asociar fiebre > 38 ºC, adenopatías y alteraciones analíticas (leucocitosis con neutrofilia con eosinofilia leve)

La anatomía patológica es típica: pústulas espongiformes subcorneales y/o intraepidérmicas con edema de la dermis papilar con infiltrado de dermis perivascular con neutrófilos y pocos eosinófilos.

Para el diagnóstico son rentables las pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción, las pruebas epicutáneas y el estudio *in vitro* con TTL.

El tratamiento sintomático y la rápida identificación y retirada del agente causal son fundamentales.

2.5. Alergia a fármacos específicos

Alergia a antibióticos betalactámicos

La familia de los betalactámicos se clasifica en clases mayores (penicilinas y cefalosporinas) y clases menores (monobactámicos, carbapenémicos y clavámicos), dependiendo de la estructura química.

Todos se caracterizan por tener un anillo común de 4 carbonos (anillo betalactámico). Además, cada grupo tiene otro anillo con 1-2 cadenas laterales (penicilinas: anillo tiazolidínico, cefalosporinas: anillo dihidrotiazina, carbapenémicos: anillo de 5 carbonos y monobactámicos: solo anillo betalactámico).

Las reacciones por amoxicilina son las más frecuentes, seguidas de las producidas por cefalosporinas.

El diagnóstico de la alergia a betalactámicos se basa en la anamnesis, la realización de pruebas cutáneas (Prick e intradermorreacción y pruebas epicutáneas), el estudio *in vitro* mediante la determinación de IgE específica y las pruebas de provocación, que se consideran el *Gold standard* para el diagnóstico.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas es baja (70% para penicilina y 30-70% para las cefalosporinas dependiendo de la serie). La especificidad de las pruebas cutáneas es alta (98-99%). La determinación de IgE específica es menos sensible < 40%, con una especificidad del 90-100%. A mayor intervalo de tiempo entre la reacción inicial y el estudio, disminuye la sensibilidad de las pruebas cutáneas y de la determinación de IgE específica.

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es del 10%, siendo del 1% entre penicilinas-carbapenemes. Habitualmente los pacientes alérgicos a penicilinas toleran el aztreonam (tiene igual cadena lateral que la ceftazidima).

Alergia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Las reacciones de hipersensibilidad a los AINE se clasifican en 2:

- **Reacciones de hipersensibilidad no mediadas inmunológicamente** (reactividad múltiple o intolerancia cruzada): el paciente reacciona a dos o más AINE de estructura química diferente. Patogénesis por alteración en el metabolismo del ácido araquidónico debido a la inhibición de la ciclooxigenasa 1(COX-1, constitutiva) (**Figura 2.3**).
  El tratamiento consistiría en evitar los AINE tradicionales y comprobar la tolerancia a los AINE alternativos, como son los inhibidores COX-2 (inducible) selectivos: COXIB, parciales: meloxicam, nimesulida o débiles: paracetamol **(Tabla 2.2)**.

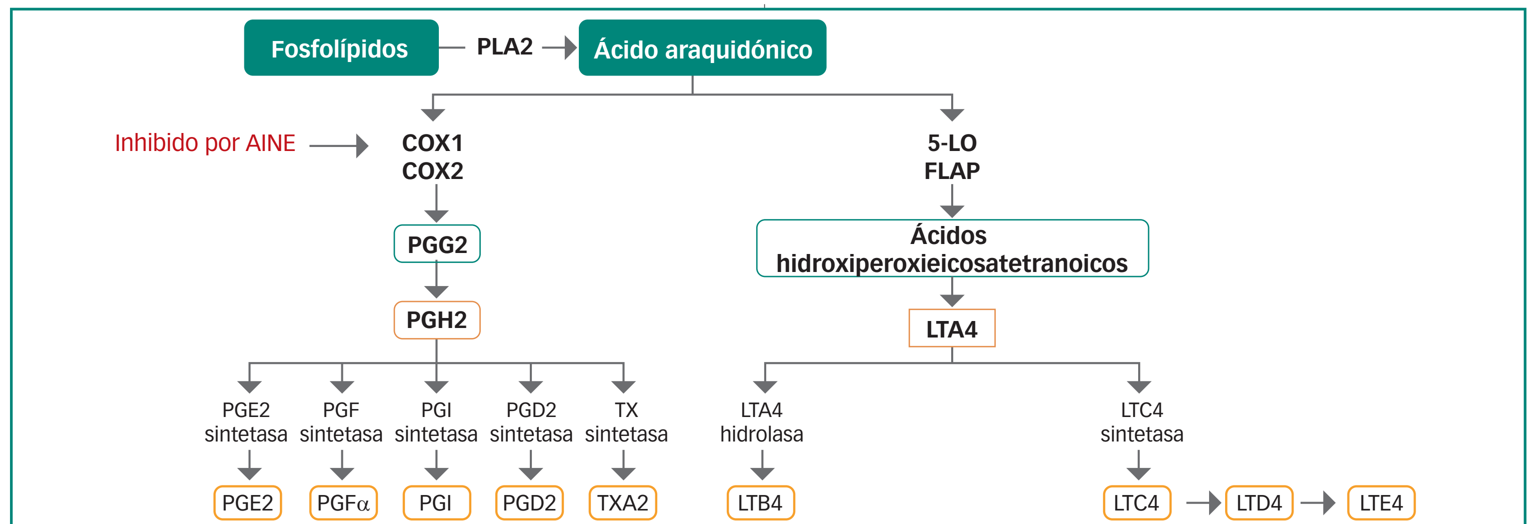


Figura 2.3. Mecanismo acción AINE.
COX: ciclooxigensasa; 5LO: 5 lipooxigenasa; FLAP: proteína activadora de lipooxigenasa; PG: prostaglandina; LT: leucotrieno.



CLASIFICACIÓN SEGÚN SU CAPACIDAD DE INHIBICIÓN DE LA CICLOXIGENASA	
Inhibidores potentes de la COX-1 y COX-2	Aspirina Piroxicam Diclofenaco Indometacina Tolmetin Ketorolaco Naproxeno Ibuprofeno
Inhibidores débiles de la COX-1 y COX-2	Paracetamol Salsato
Inhibidores de la COX-2 parcialmente selectivos (inhiben la COX-1 dependiente de dosis)	Meloxicam
Inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib Etoricoxib Valdecoxib Parecoxib

Tabla 2.2. Clasificación de los AINE.

Las reacciones de hipersensibilidad no mediadas inmunológicamente constan de 3 entidades:

- **Enfermedad respiratoria exacerbada por los AINE (EREA):** enfermedad respiratoria de base grave (asma y/o rinosinusitis con/sin poliposis nasosinusal). Es excepcional en la infancia.
  La clínica característica es la aparición, a los 30 minutos-4 horas de la toma de congestión nasal e hidrorrea junto con broncoespasmo. Puede asociar eritema conjuntival y síntomas cutáneos.
- **Enfermedad cutánea exacerbada por los AINE:** clínica típica: aparición, entre los 15 minutos-24 horas de la toma de AINE de habones y/o angioedema en pacientes con urticaria crónica de base. Presente en el 30% de los pacientes con urticaria crónica, donde los AINE desencadenan una exacerbación de su patología de base. Puede no ser persistente.
- **Urticaria/AE inducido por los AINE:** cuadro clínico más frecuente. Consiste en la aparición, entre 15 minutos y 6 horas de la toma de AINE, de urticaria/angioedema en pacientes que no presentan una urticaria como enfermedad de base.

- **Reacciones de hipersensibilidad a AINE mediada inmunológicamente** (reacciones selectivas): el paciente reacciona a un único AINE o grupo de AINE tolerando el resto:
  - **Anafilaxia o urticaria/angioedema por un AINE:** presente en el 30% de las reacciones con los AINE.
    Se trata de reacciones inmediatas con un AINE o grupo de AINE relacionados estructuralmente en ausencia de patología crónica de base. La clínica característica es la aparición, con una latencia menor de 1 hora tras la toma, de urticaria, angioedema o anafilaxia. Aparece en pacientes con antecedente de exposición previa al fármaco.
    Mecanismo mediado por IgE, por lo que las pruebas cutáneas son útiles en estos pacientes. Selectividad de la reacción a los AINE con estructura química similar (Figura 2.4).
  - **Reacciones tardías inducidas por un AINE:** esta categoría se caracteriza por estar mediada por linfocitos T (tipo IV) y comprende un amplio grupo de entidades clínicas, que incluyen manifestaciones organoespecíficas y sistémicas.
    Si el órgano afectado es la piel, se incluye el exantema fijo medicamentoso, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción exantemática o maculopapular, dermatitis de contacto o la dermatitis fotoalérgica.
    Si la afectación es renal puede cursar con nefritis intersticial aguda, como meningitis aséptica si existe afectación del sistema nervioso central (SNC), neumonitis intersticial si la afectación es pulmonar, puede aparecer daño cuando existe afectación hepática o discrasias sanguíneas como las citopenias cuando aparece alteración

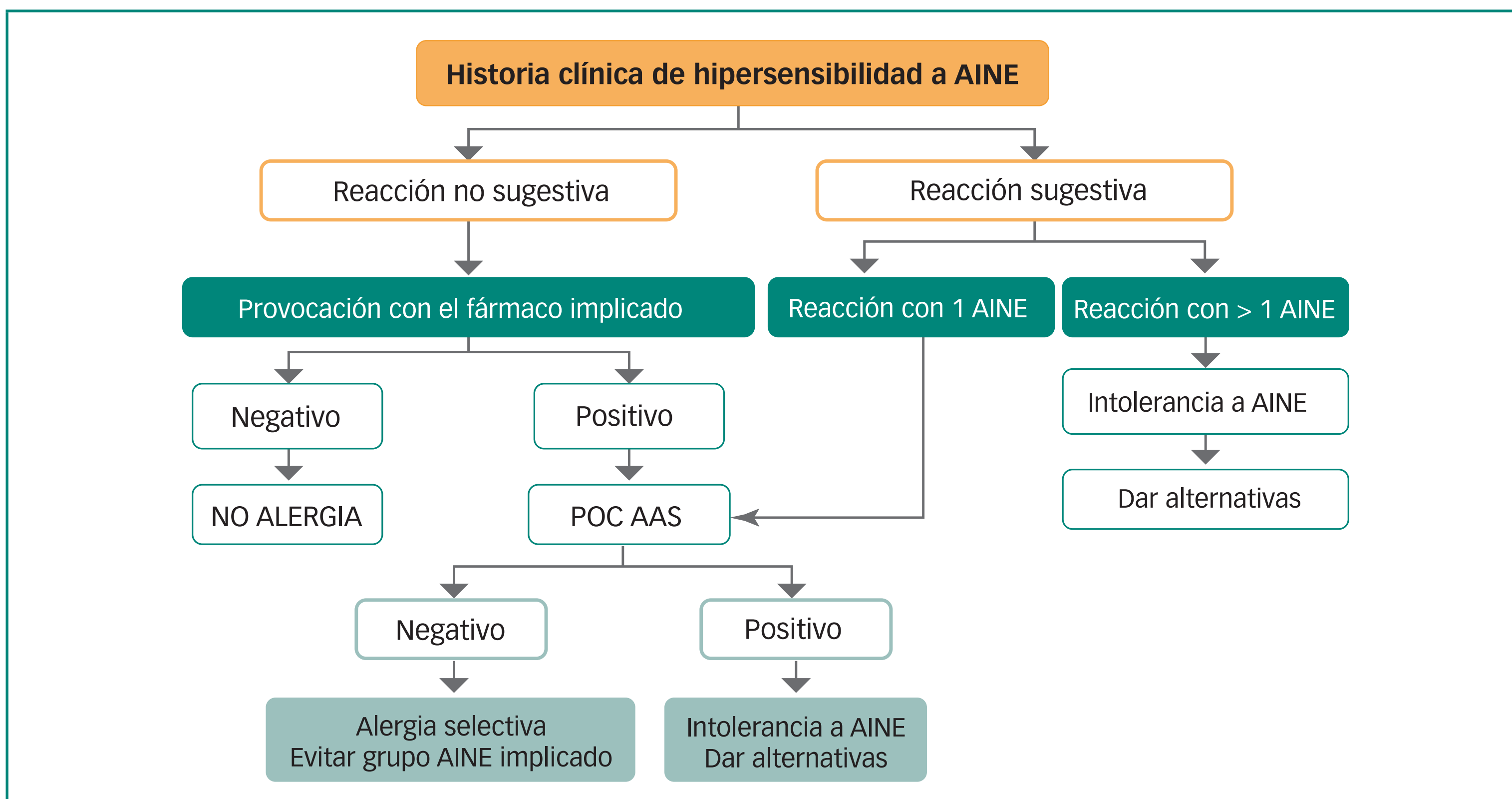


Figura 2.4. Manejo terapéutico de las reacciones inmediatas por AINE.
AAS: ácido acetilsalicílico. POC: provocación oral controlada.



sanguínea. La afectación sistémica incluye la vasculitis sistémica y las reacciones cutáneas graves como el SSJ, NET, DRESS o pustulosis exantemática aguda generalizada.

Los síntomas tienen un período de latencia de más de 24 horas y, habitualmente, aparecen varios días o semanas después de la administración del AINE, al que el paciente ha estado previamente expuesto.

Recuerda

- Los AINE pueden producir reacciones selectivas o reacciones de intolerancia cruzada (implicación de AINE de diferentes familias farmacológicas).

Alergia a quinolonas

Son la tercera causa de reacciones alérgicas tras AINE y betalactámicos. Producen además reacciones fotoalérgicas. La reactividad cruzada entre ellas es alta, aunque el levofloxacino es el que induce menor reactividad cruzada. La provocación es el *Gold standard* para confirmar o excluir el diagnóstico.

Medios de contraste radiológicos

Se presentan menos reacciones con los no iónicos y de baja osmolaridad. Las pruebas cutáneas son poco sensibles. Existe reactividad cruzada entre los diversos contrastes (fundamentalmente entre iodixanol con iohexol), sin existir con los medios de contraste paramagnéticos (gadolinio y derivados).

El empleo de premedicación está indicado en reacciones no alérgicas con el fin de reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones en pacientes con riesgo.

Quimioterápicos

Las reacciones por platinos suelen aparecer tras varios ciclos de administración, mientras que la de los taxanos suelen aparecer con la primera o segunda infusión. En los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos no se debería readministrar el fármaco, si no es mediante una pauta de desensibilización, ya que es muy probable que el paciente presente una reacción que podría ser incluso más grave que la inicial.

La aparición de dolor lumbar o torácico en pacientes en tratamiento con taxanos pueden ser preludio de reacciones más graves.

Agentes biológicos

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer con la primera administración (cetuximab, trastuzumab) o tras varios ciclos, dando lugar a cualquiera de las manifestaciones producidas por fármacos. Al igual que para los quimioterápicos, el tratamiento de elección es la desensibilización.

Heparinas de bajo peso

Fundamentalmente producen reacciones locales. Una alternativa terapéutica segura suele ser el fondaparinux.

03 Angioedema

Orientación MIR

Es otro tema preguntado dentro de la alergología. Hay que conocer que, dentro de los angioedemas no mediados por histamina, el inducido por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) cursa con episodios de angioedema de predominio en región facial, sobre todo en territorio bucal.

Preguntas MIR

- MIR 20-21, 38-IG

Conceptos clave

- El diagnóstico de cribado para el angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor es la determinación de C4 baja.
- El angioedema adquirido por deficiencia de C1-INH se asocia con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B.

El angioedema se presenta frecuentemente asociado a urticaria (angioedema histaminérgico). Sin embargo, el angioedema mediado por bradicinina cursa con angioedema sin urticaria, y puede ser hereditario o adquirido.

El angioedema mediado por bradicinina, a diferencia del histaminérgico, no mejora con el tratamiento convencional (antihistamínicos, corticoides, adrenalina, etc.).

3.1. Angioedema hereditario

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética, autosómica dominante, que se caracteriza por episodios recurrentes de edema localizado en el tejido subcutáneo y/o submucoso, secundaria a la activación incontrolada del sistema de contacto, siendo la bradicinina el principal mediador. El angioedema se puede localizar en extremidades, cara, genitales, vía respiratoria superior y/o tracto gastrointestinal. La fisiopatología del AEH se muestra en la **Figura 3.1.**

Se clasifican en dos grupos según exista o no déficit del inhibidor de la fracción C1 del complemento (C1-INH):

- **AEH por déficit del C1-INH** (AEH-C1-INH), enfermedad monogénica, que se debe a mutaciones en el gen que codifica el C1-INH (SERPING1 o C1NH).
- **AEH con C1-INH normal** (AEH-nC1-INH), del que se han descrito distintas mutaciones genéticas:
  - En el gen *F12,* que codifica al FXII de la coagulación (AEH-FXII).
  - En el gen *PLG,* que codifica el plasminógeno (AEH-PLG).
  - En el gen *ANGPT1,* que codifica la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1).
  - En el gen *KNG1,* que codifica el cininógeno de alto y bajo peso molecular.
  - En el gen que codifica la mioferlina (AEH-MYOF).

El **AEH desconocido (AEH-D)** es aquel AEH-nC1-INH en el que no se ha detectado ninguna mutación.

El **AEH por déficit de C1-INH** clínicamente es muy heterogéneo, desde casos asintomáticos hasta potencialmente fatales. El inicio de la clínica suele ser en la primera y segunda década de la vida con un claro empeoramiento en la pubertad. La duración de los episodios de edema cutáneo es de 2 a 5 días, pudiendo ser muy incapacitante.

La afectación del tracto digestivo puede simular un abdomen agudo. El edema laríngeo es la manifestación más grave y aparece en el 50% de los pacientes en alguna ocasión, se puede presentar espontáneamente o estar desencadenado por procedimientos diagnósticos o terapéuticos que supongan un traumatismo de la vía respiratoria superior (manipulaciones odontológicas, intubación, endoscopia).

En los casos no diagnosticados el edema de la vía aérea superior puede causar la muerte por asfixia o provocar un daño cerebral irreversible. Los ataques son generalmente combinados y migratorios, siendo los más frecuentes los de afectación periférica y abdominales.

Figura 3.1. Fisiopatología AEH. El C1 inhibidor es una glicoproteína que inhibe varias proteasas del sistema del complemento, del sistema calicreína-quinina, del sistema de la coagulación y del sistema fibrinolítico (plasminógeno). La ausencia de inhibición de la calicreína plasmática produce la activación del sistema calicreína-quinina, con la generación de BK.
BK: bradicina; HMWK: cininógeno de alto peso molecular. FB: factor B de la vía alterna del complemento. B2R: receptor B2 de cinina.



El diagnóstico se confirma con la demostración en el laboratorio del déficit de actividad de C1-INH que debe ser < 50%, y que puede ser originada por déficit cuantitativo o por déficit cualitativo del C1-INH.

El despistaje se realiza mediante la determinación de C4 baja. Ante la sospecha de un AEA-C1-INH se debe solicitar C1q, que suele ser normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida, ya que el aumento de consumo de C1-INH lleva a una disminución de C1q.

En caso de que el estudio de complemento sea normal y haya una sospecha clínica alta, debería repetirse durante un ataque agudo de AE, ya que excepcionalmente los valores pueden ser normales intercrisis.

El **tratamiento** se aborda desde tres perspectivas:

- **Tratamiento agudo de los episodios de angioedema:** se utilizan concentrados plasmáticos del inhibidor de la C1 esterasa humana (Berinert®) y Cinryze®) y un antagonista de receptor B_2 de la bradicinina (acetato de Icatibant).
  El uso de plasma fresco congelado (tratado con disolventes-detergentes) está en desuso.
- **Prevención a largo plazo:** los concentrados de C1-INH derivados del plasma son comúnmente utilizados para la profilaxis a largo plazo. Los andrógenos atenuados, como danazol, aumentan los niveles endógenos de C1-INH mediante un mecanismo actualmente desconocido. El ácido tranexámico (Amchafibrin®) es un fármaco antifibrinolítico que también está indicado en la profilaxis a largo plazo del AEH.
  El lanadelumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (inmunoglobulina G/cadena ligera κ de larga duración) desarrollado para el tratamiento del AEH, que produce una inhibición sostenida de la actividad proteolítica de la calicreína plasmática sobre el cininógeno de alto peso molecular previniendo la liberación de la bradiquinina y actuando específicamente sobre el mecanismo responsable de los ataques de AEH.
- **Prevención a corto plazo:** la prevención de ataques en situaciones especiales como en el caso de intervenciones quirúrgicas y/o procedimientos diagnósticos o terapéuticos, se puede realizar con concentrados plasmáticos del inhibidor de la C1 esterasa humana (de elección), andrógenos atenuados, antifibrinolíticos o plasma fresco congelado.

En el **AEH sin deficiencia de C1-INH (AEH-nC1-INH)** el diagnóstico es complejo por la variabilidad en la presentación clínica y la ausencia de alteraciones analíticas.

Para confirmar este tipo de angioedema es necesario un estudio genético.

3.2. Angioedema adquirido

Angioedema adquirido por deficiencia de C1-INH

Se caracteriza por bajas concentraciones y/o función del C1-INH y ausencia de evidencia de herencia.

Se asocia, principalmente, con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B y, ocasionalmente, con enfermedades autoinmunitarias, neoplásicas o infecciosas.

Angioedema adquirido por la toma de inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA)

La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), enzima implicada en la degradación e inactivación de la bradicinina, puede provocar elevación de los niveles de esta en el plasma y, por lo tanto, aumento del riesgo de episodios de angioedema.

Los episodios de angioedema aparecen predominantemente en región facial, sobre todo en territorio bucal (labios, lengua), así como en cara anterior cervical y vía aérea superior, de forma errática e independientemente del tiempo que lleven los pacientes tomando IECA ◗ MIR 20-21, 38-IG.

Angioedema adquirido idiopático

El angioedema adquirido idiopático tiene doble tipología:

- **Angioedema idiopático histaminérgico:** responde a tratamientos convencionales con antihistamínicos o corticoides.
- **Angioedema idiopático no histaminérgico:** este tipo de angioedema identifica a los pacientes con ataques recurrentes de angioedema, sin historia familiar, sin déficit de C1-INH y sin tratamiento con IECA, en el que se han excluido todas las causas de angioedema histaminérgico y que además no mejora con el tratamiento convencional (antihistamínicos, corticoides, adrenalina, etc.).
  En este tipo de angioedema se puede incluir el mediado por células mastocitarias, que responde a omalizumab e inmunosupresores (ciclosporina, etc.).

04 Anafilaxia

Orientación MIR

Tema de trascendencia baja. Hay que tener bien claro el tratamiento de elección que es la adrenalina intramuscular.

Preguntas MIR

- MIR 21-22, 38

Conceptos clave

- El tratamiento de elección en la anafilaxia es la adrenalina i.m. No existe ninguna contraindicación absoluta para su uso.



La anafilaxia se define como una **reacción alérgica sistémica aguda y potencialmente mortal** producida por diferentes mecanismos o desencadenantes, que cursa con diversas presentaciones clínicas y gravedad. Cuando existe afectación cardiovascular con hipotensión se habla de **choque *(shock)* anafiláctico** **(Figura 4.1)**.

En niños, la causa más frecuente de anafilaxia son los alimentos (66%), mientras que en adultos son los fármacos (30-62%), fundamentalmente los antibióticos betalactámicos, seguidos por los AINE.

Se trata de una enfermedad con afectación multisistémica que cursa con gran variedad de síntomas y signos. La afectación cutánea es la más frecuente (80% de los pacientes), consiste en aparición de prurito, urticaria y/o angioedema, y aparecen por efecto directo de la histamina de los mastocitos cutáneos.

Más del 30% de pacientes con anafilaxia idiopática pueden tener de base una enfermedad mastocitaria clonal.

La anafilaxia bifásica aparece hasta en un 20% de las anafilaxias y cursa con la reaparición del cuadro horas después de su resolución. Puede aparecer hasta 8 horas después con una sintomatología variable.

Para el diagnóstico in vitro la prueba más útil para el diagnóstico de anafilaxia es la determinación de triptasa basal, que se encuentra elevada por encima de 11,4 ng/mL. Se considera que una elevación de al menos dos veces el valor basal es indicativo de anafilaxia, incluso sin superar este valor.

Existe una entidad de reciente conocimiento llamada alfa-triptasemia hereditaria, que cursa con niveles elevados de triptasa sérica al tener los pacientes, por susceptibilidad genética autosómica dominante, un número mayor de copias de los alelos que codifican el gen de la triptasa.

El tratamiento de elección de la anafilaxia es la **administración precoz de adrenalina intramuscular.** No existe ninguna contraindicación absoluta para el uso de esta. La vía intravenosa solo debe utilizarse en ausencia de respuesta de la vía intramuscular y siempre con monitorización cardiaca. El tratamiento con **antihistamínico y corticoides** solo son útiles para controlar efectos coadyuvantes de la anafilaxia (urticaria, etc.).

Los pacientes en tratamiento concomitante con betabloqueantes pueden tener una respuesta parcial o ser resistentes al tratamiento con adrenalina, por lo que hay que valorar la administración de **glucagón** **MIR 21-22, 38**.

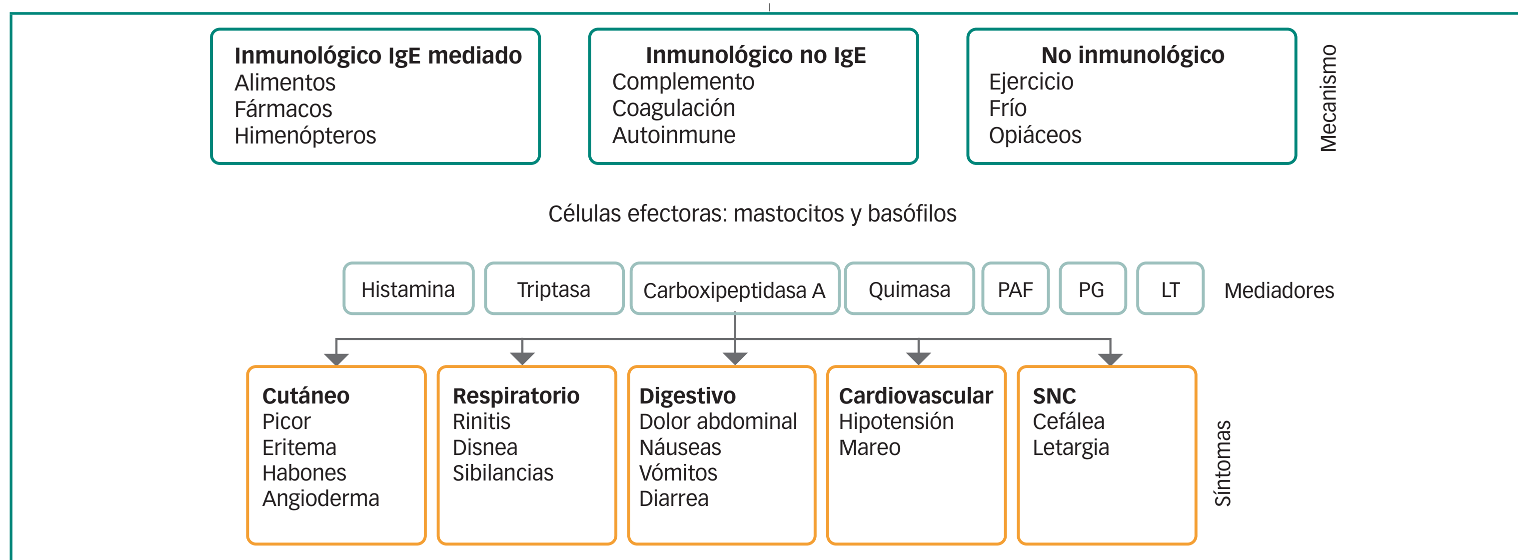


Figura 4.1. Mecanismos, mediadores y síntomas de la anafilaxia.
LT: leucotrienos; PAF: factor activador de plaquetas; PG: prostaglandinas.



05 Mastocitosis

Orientación MIR

En la mastocitosis, hay que centrarse en los criterios diagnósticos mayores y menores.

Preguntas MIR

- MIR 20-21, 39

Conceptos clave

- El criterio mayor para el diagnóstico de mastocitosis es la demostración por inmunohistoquímica en la biopsia de médula ósea de agregados de > 15 mastocitos.
- Es característico de los síndromes de activación mastocitaria clonal en el momento agudo de la reacción, la aparición de clínica cardiovascular sin afectación cutánea en varones.



Las mastocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la **presencia de mastocitos anormales** (clonales) en diversos órganos o tejidos como la piel, la médula ósea, el tubo digestivo y el hueso, entre otros.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) diferencia actualmente las mastocitosis en:

- **Cutáneas:** con signo de Darier positivo.
  - Maculo-papular (la más frecuente).
  - Cutánea difusa.
  - Mastocitoma solitario.
- **Sistémicas:**
  - Mastocitosis sistémica indolente (con o sin lesión cutánea): la más frecuente.
  - Mastocitosis sistémica agresiva.
  - *Smoldering* o quiescente.
  - Mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía clonal.
  - Leucemia de mastocitos.
- **Sarcoma de mastocitos.**

Además, existen dos nuevas variantes provisionales: la mastocitosis sistémica quiescente o *smouldering* 2 y la mastocitosis sistémica bien diferenciada.

El **carácter clonal** de la enfermedad está determinado por la existencia de mutaciones activantes del receptor c-kit en > 90% de los pacientes adultos y en un porcentaje significativo de niños. Estas mutaciones (típicamente la D816V) condicionan un estado de activación del receptor que determina la proliferación incontrolada de mastocitos y su acumulación en los tejidos, así como su alteración funcional.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas y se producen como consecuencia de la liberación de sustancias producidas por los mastocitos (picor, *flushing* facial, dolor abdominal, diarrea, anafilaxia, osteoporosis) y/o de la infiltración tisular por los mismos (citopenias, organomegalias, malabsorción, osteólisis).

El **diagnóstico** de mastocitosis se basa en 5 criterios (un criterio mayor y 4 criterios menores) (Tabla 5.1) MIR 20-21, 39.

CRITERIO MAYOR	CRITERIOS MENORES
Demostración por inmunohistoquímica en la biopsia de MO de agregados de >15 mastocitos	Expresión aberrante de CD25 y/o CD 22 en mastocitos de MO
	Presencia de >25 % de mastocitos morfológicamente anormales en MO
	Demostración de mutaciones en el codón 816 de c-kit O CD 117
	Niveles de triptasa sérica >20 ng/mL.

Tabla 5.1. Diagnóstico de mastocitosis establecido si se cumple el criterio mayor y al menos un criterio menor, o bien, al menos tres criterios menores en ausencia del criterio mayor.

5.1. Síndromes de activación mastocitaria clonal

Se trata de pacientes con síntomas y signos compatibles con síndromes de activación mastocitaria que presentan mastocitos con **mutación del gen** ***KIT*** (o mastocitos CD25 positivos) sin otros criterios que permitan llegar al diagnóstico de certeza de mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea.

Estos pacientes necesitan ser tratados de forma inmediata y, en muchos casos, de forma ininterrumpida con **tratamiento antimediador** (antihistamínicos y/o cromoglicato), para controlar los síntomas secundarios a la liberación de mediadores del mastocito y sus complicaciones.

El cromoglicato de sodio es un estabilizante del mastocito capaz de inhibir la activación y degranulación del mastocito. La dosis recomendada es de 600-800 mg/día en adultos.

La Red Española de Mastocitosis (REMA), ha propuesto una **escala de síntomas** para el diagnóstico de los síndromes de activación mastocitaria clonal basados en el sexo, síntomas y signos durante los episodios agudos y el valor de la triptasa sérica basal (Tabla 5.2). Una puntua ción REMA ≥ 2 predice con una sensibilidad y especificidad elevadas la probabilidad de que el paciente presente un síndrome de activación mastocitaria clonal.

	VARIABLES	VALOR
Género	Hombre	+1
	Mujer	-1
Síntomas cutáneos	Ausencia de prurito, urticaria y angioedema	+1
	Urticaria, prurito y/o angioedema	-2
	Presíncope y/o síncope	+3
Triptasa basal	< 15 ng/mL	-1
	> 25 ng/mL	+2

Tabla 5.2. *Score* para detección de síndrome de activación mastocitaria clonal propuesta por la REMA.

5.2. Síndromes de activación mastocitaria no clonal

Los pacientes con síndromes de activación mastocitaria que no cumplen criterios de mastocitosis o de síndromes de activación mastocitaria clonal son considerados como síndromes de activación mastocitaria no clonales. Son pacientes con un mecanismo fisiopatológico de **activación mastocitaria diferente** a las enfermedades clonales.

Las manifestaciones clínicas habituales afectan al tracto gastrointestinal y a la piel, y se han descrito con mayor frecuencia en mujeres. Responden también a tratamiento antimediador.

En las mastocitosis y en los síndromes de activación mastocitaria, además de los tratamientos antimediadores, se deben realizar **tratamientos específicos** para aumentar el remodelado óseo en aquellos pacientes con pérdida de masa ósea secundaria a la mastocitosis y agentes citorreductores como la hidroxiurea, 2CdA y el interferón (IFN) alfa en casos con elevada carga mastocitaria o factores de mal pronóstico.



06 Inmunoterapia específica

Orientación MIR

En este tema hay que conocer que existen diferentes tipos de inmunoterapias específicas, dependiendo del órgano diana. La inmunoterapia con aeroalérgenos es eficaz frente a alergia respiratoria, fundamentalmente asma bronquial, siempre que el paciente esté sensibilizado. La inmunoterapia es un tratamiento altamente eficaz para pacientes con alergia a alimentos (fundamentalmente cacahuete, leche y huevo) y a himenópteros (véspidos y abeja).

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 39
- MIR 21-22, 40

Conceptos clave

- La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso normal de la enfermedad en la patología alérgica (rinoconjuntivitis, asma, alergia a alimentos y alergia a himenópteros).
- Según la guía Gema 5.0, la inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alergénicos está indicada como tratamiento del asma alérgica bien controlada en escalones terapéuticos 2 a 4.



6.1. Inmunoterapia específica con aeroalérgenos

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA), busca conseguir la **tolerancia inmune a los alérgenos** clínicamente relevantes. Los alérgenos se administran aumentando la dosis gradualmente, modificándose así la respuesta biológica con disminución de los síntomas, mejorando la calidad de vida e induciendo la tolerancia a largo plazo, incluso tras finalizar el tratamiento.

La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso normal de la enfermedad en la patología alérgica.

Según la **guía Gema 5.0,** la inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alergénicos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien contro lada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante y que se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados y que se evite el uso de mezclas complejas.

No obstante, muchos pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia.

Según la **guía Gina 2021,** la inmunoterapia sublingual estaría indicada en los escalones 2 y 3 en pacientes adultos con rinitis, alérgicos a ácaros, siempre que tengan un FEV1 > 70%.

Los principales **mecanismos de acción de la ITA** son:

- Producir una **reducción en los niveles de IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9 tanto** periféricos como en los órganos de choque.
- Inducción de un **aumento de IFN-gamma,** típicamente relacionado con la presencia de células Th1.
- **Aparición de IL-10 y/o TGF-beta** (citosinas con acción inhibitoria producidas por células Treg). A su vez, las células T reguladoras (Treg) actúan directamente sobre las células Th2 suprimiendo sus respuestas alérgeno-específicas. Por su parte, la IL-10 favorece el cambio de clase de las inmunoglobulinas hacia IgG4, y TGF-b hacia IgA. Tanto la IgG4 como la IgA aumentan tras la ITA.

La mayoría de los extractos alergénicos usados en ITA contienen alérgenos mayores estandarizados, con cantidad variable de alérgenos menores. De manera que un paciente sensibilizado a un componente no mayoritario, podría no ser susceptible para recibir inmunoterapia.

Las vías actuales en uso son la subcutánea y sublingual (en gotas o comprimidos). Se recomienda una duración del tratamiento de 3 a 5 años para conseguir una mayor efectividad y un efecto mantenido. Una selección adecuada del paciente y la composición de la vacuna va a influir directamente en la eficacia y en la seguridad del tratamiento.

Alérgenos de pólenes

Los pólenes alergénicos varían según la vegetación y el clima.

En general, los pólenes de los árboles son los predominantes durante el invierno y principios de la primavera. Los pólenes de las gramíneas y el olivo predominan durante la primavera. Y los de las malezas prevalecen durante el verano y el otoño.

La presencia de IgE específica frente a los grupos 1 y 5 de gramíneas y el 1 de olivo, plátano de sombra y cupresáceas, al no expresarse estos como alérgenos en otras plantas, se ha utilizado como marcador de sensibilización original frente a pólenes, y predicen una buena respuesta a la inmunoterapia con pólenes ◗ **MIR 21-22, 40**.

Alérgenos de ácaros

El polvo de casa es la principal fuente de alérgenos en el interior de las viviendas.

Los factores ambientales más importantes que influyen en la presencia de ácaros son la temperatura y la humedad relativa.

Se han descrito más de 40.000 especies de ácaros, aunque los que tienen interés por su papel en la patología alérgica pertenecen al género *Dermatophagoides.* Los alérgenos de los grupos 1 y 2 de este género representan a los alérgenos clínicamente más importantes, permitiendo el diagnóstico de más del 95% de los pacientes con alergia a los ácaros.

Alérgenos de hongos

Los hongos pueden ser causantes de patología alérgica respiratoria en personas sensibles, tanto de vías respiratorias superiores como inferiores. Los principales géneros de hongos alergénicos son *Alternaria, Aspergillus, Cladosporium* y *Penicillium,* siendo la *Alternaria* el más importante en el área mediterránea, y sobre todo en niños.

La mayoría de los pacientes alérgicos a estos hongos presentan síntomas de modo perenne, aunque suelen exacerbarse desde finales de la primavera hasta el otoño, coincidiendo con las concentraciones de esporas fúngicas ambientales más elevadas.

El alérgeno principal de la *Alternaria* es Alt a1, reconocida por el 80-90% de los alérgicos.

Alérgenos de epitelios

El **alérgeno principal del gato** es el Fel d1, que está presente hasta en el 80% de los individuos sensibilizados a los gatos. Se produce principalmente en la saliva del gato, pero también en las glándulas sebáceas dérmicas y, en menor cantidad, en las glándulas lacrimales.

Los **alérgenos de los perros** se encuentran en la caspa, la orina y el suero. El alérgeno mayoritario es el Can f1, lipocalina que se encuentra en más del 50% de los pacientes alérgicos a perros.

El Can f5 es un alérgeno mayoritario en la orina del perro, identificado como una calicreína prostática. Los pacientes sensibles a este alérgeno toleran perras hembras o perros castrados.



6.2. Inmunoterapia con alimentos o desensibilización

Para la mayoría de los alimentos el tratamiento eficaz es evitar el alimento en sí y llevar medicación de rescate, en caso de una posible reacción por ingesta accidental del alimento al que el paciente es alérgico.

Estas **dietas** son difíciles de realizar con muchos alimentos, ya que generan ansiedad y tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Por esto, para pacientes con alergia alimentaria persistente, con alergia a alimentos muy ubicuos (como son el cacahuete, el huevo o la leche), se realizan tratamientos activos como la inmunoterapia con alimentos.

Este tratamiento consiste en la **inducción de la tolerancia** mediante la modulación del sistema inmune, al poner en contacto al paciente con **dosis crecientes del alimento inductor de la alergia,** comenzando desde dosis muy bajas que se incrementan progresivamente hasta alcanzar una ración normal, que se consume posteriormente a diario de forma mantenida.

La vía oral es la más utilizada hoy en día. Los objetivos primarios de este tratamiento son conseguir una mejoría en los umbrales de tolerancia de los pacientes, y la reducción de los síntomas y del riesgo de anafilaxia tras la ingesta del alimento, consiguiéndose la tolerancia mientras se toma el alimento. Además, en un porcentaje de pacientes (en torno a un 30-50%) se consigue la curación definitiva del paciente al tolerarlo tras la suspensión de su toma regular.

6.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros

Los himenópteros responsables de la inmensa mayoría de picaduras son la abeja *(Apis mellifera),* los *Polistes* (avispas papeleras), fundamentalmente el *Polistes dominula,* y las *Vespulae* (principalmente *Vespula* spp). La *Vespa velutina,* especie importada accidentalmente de Asia, está cobrando importancia en los últimos años ◗ **MIR 22-23, 39**.

El 10% de la población sufre una reacción adversa tras la picadura de himenópteros (avispa o abeja), aunque solo una pequeña parte experimenta un cuadro generalizado grave que pueda poner en peligro su vida.

Las reacciones alérgicas por picaduras se clasifican en:

- **Reacciones locales extensas:** mayores de 10 cm de diámetro. Alcanzan su máxima intensidad entre las 24 y 48 horas, y abarcan con frecuencia dos articulaciones contiguas. Prevalencia entre 5-26% (en función del hábitat urbano o rural). Suelen repetir la misma clínica en caso de nuevas picaduras. El 5-15% puede evolucionar a reacción sistémica.
- **Reacciones sistémicas:** son reacciones inmediatas, mediadas por IgE, con afectación de uno o más sistemas (cutáneo, gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular). Prevalencia del 0,4-0,8% en niños y del 0,8-4% en adultos, aumentando hasta el 30% entre apicultores y 54% en mastocitosis sistémica indolente.
  Los niños con reacción cutánea generalizada tienen menor riesgo de sufrir una reacción sistémica en una próxima picadura, por lo que no estaría indicada la inmunoterapia. Por el contrario, tanto los adultos como los niños que han sufrido reacciones sistémicas presentan un riesgo de un 60-40%, respectivamente, de sufrir una nueva reacción sistémica.

Se pueden clasificar habitualmente en cuatro categorías según su gravedad (Tabla 6.1):

GRADO I	Cuadro cutáneo: urticaria, prurito, megaloeritema (MEG), ansiedad
GRADO II	Angioedema o cualquiera de las anteriores más clínica digestiva: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
GRADO III	Clínica respiratoria, o cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, sensación de muerte inminente
GRADO IV	Cualquiera de las anteriores + cuadro cardiovascular: hipotensión, pérdida de conocimiento, incontinencia de esfínteres, cianosis

Tabla 6.1. Clasificaciones sistémicas según Müller.

Los alérgenos mayores de *Apis mellifera* son la fosfolipasa A2 (Api m1) y la hialuronidasa (Api m2), la sensibilización a melitina (Api m4) es un biomarcador de mala tolerancia a la inmunoterapia. Los alérgenos mayoritarios de los véspidos son fosfolipasas (Pol d1 y Ves v1) y los antígenos 5 (Pol d 5 y Ves v5).

La inmunoterapia con himenópteros es el único tratamiento capaz de modificar el curso de la enfermedad. Los pacientes con reacciones locales extensas no son subsidiarios de la misma, aunque puede plantearse en pacientes con alta morbilidad y/o baja calidad de vida, con alta exposición a himenópteros.

Para que la inmunoterapia sea eficaz, es necesario llegar a una dosis de mantenimiento de 100 μg del veneno. Con estas dosis se llega a una eficacia del 98% para véspidos, y del 75-85% para abeja. En algunos pacientes, como en apicultores, es necesario llegar a dosis de 200 μg para obtener mayor protección frente a nuevas picaduras.

La duración del tratamiento recomendada es de 5 años completos, aunque en pacientes con mastocitosis se puede considerar el tratamiento continuo.

Recuerda

- La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso normal de la enfermedad en la patología alérgica (rinoconjuntivitis, asma, alergia a alimentos y alergia a himenópteros).



Bibliografía

- Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1099-104 e4.
- Alfaya Arias T, *et al;* Hymenoptera Allergy Committee of the SEAIC. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1):19-31.
- Alvarez-Twose I, *et al.* Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast.
- Álvaro M, *et al.* Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. *AllergolImmunopathol.* 2013;41(4):265-72.
- Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: the role of desensitizations. *Frontiers in Immunology.* 2017;8:1472.
- Álvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, *et al.* Cell disorders presenting with systemic mast cell activation symp toms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1269-78.
- Cicardi M, *et al.* Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
- Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubledia JM. Tratado de alergología. 2.ª edición. Ergón. 2016. Tomo I-IV.
- Demoly P, *et al.* International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-37.
- Farkas H, *et al.* International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-313.
- Johansson SGO *et al.* Revised nomenclatura for allergy for global use: Report of Nomenclature Review Committe of the World Allergy organization. *J Allergy Clin Inmunol.* 2004;113:832-6.
- Kowalski ML, *et al.* Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219-32.
- Nowak-Wegrzyn A, *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111-1126.
- Shaker MS, *et al.* Anaphylaxisa 2020 practice parameter update, systematic review and GRADE analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1082-1123. pii: S0091-6749(20)30105-6.
- Valent P, *et al.* Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):14201427.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:
Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:
Sonia Clavería Iranzo

Edición:
Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:
Ana Sancho Rosales y Equipo CTO

Ilustración de cubierta:
Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:
Marina Heredia Marcos

Diseño de interiores:
Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:
Óscar Díaz González y Victoria Rivas Guerra

Maquetación:
Óscar Díaz González

Impresión:
Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:
Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:
Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:
Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco


CTO
Editorial